

Ceftizoxime (CZX) の顎骨組織移行に関する臨床的検討

久保 隆修・寺野 敏之・堂谷 一仁

覚道 健治・虫本 浩三・白敷 力也

大阪歯科大学口腔外科学教室第一講座

(主任：白敷力也教授)

(昭和 62 年 2 月 5 日受付)

Cephalosporin 系抗生剤の Ceftizoxime (Epoceclin[®], CZX) の顎口腔領域における有用性を検討するために、下顎体一部切除法による顎矯正手術を施行した下顎前突症患者 11 症例に CZX を投与し、血清中濃度とともに顎骨移行濃度を bioassay により測定し、次の結果を得た。

1. CZX 2.0 g 静注後の血清中および顎骨内濃度を測定した結果、血清中濃度は $C=120.2 e^{-0.11t}$ の式で表わされ、半減期は、0.97 時間であった。また、顎骨内濃度は $C=11.8 e^{-0.472t}$ の式で表わされ、半減期は、1.03 時間であった。

2. 顎骨内濃度の対血清比は、30~180 分の間で約 10% の値を示した。

3. CZX の血清中および顎骨内濃度は、主要起炎菌に対する MIC₅₀ を超えていた。

以上のことより、口腔外科領域における各種感染症の治療ないし、術後感染予防効果に対して CZX は充分期待できる薬剤であると考えられる。

顎口腔領域における感染症は、一般に歯牙う蝕症あるいは歯周病の继发疾患として発症し、急速に顎骨へと感染症が波及することの多いのが特徴である¹⁾。したがってそれらの治療を行なう場合や、術後感染予防においては、投与薬剤の血中濃度や軟組織内濃度の推移を知るとともに、顎骨への薬剤移行をも考慮しなければならない。

今回、私たちは、第 3 世代の cephalosporin 系抗生剤で、特にグラム陰性桿菌に対する抗菌力が非常に強く、また従来の cephalosporin 系薬剤では無効であったインドール陽性菌や嫌気性菌などによる感染症にも効果が大きいと期待され、さらに諸細菌が産生する β -lactamase に安定性を有し多剤耐性菌に対しても強い抗菌力を示す²⁾といわれる Ceftizoxime (Epoceclin[®] 以下 CZX と略) の血清濃度および顎骨内濃度を測定し、その有用性について検討したので報告する。

I. 材料と方法

対象は、Table 1 に示すように大阪歯科大学付属病院第 1 口腔外科において下顎体一部切除法による顎矯正手術を施行した下顎前突症患者 11 症例であった。これらの症例は術前検査で血液化学的および全身的に異常を認めず、さらに術前に bioassay に影響を及ぼすと考えられる薬剤の投与は受けていなかった。また CZX 皮内反応は全例陰性であった。

対象症例の内訳は、男性 7 例、女性 4 例で、年齢は 17 歳から 28 歳で平均年齢は 22 歳であった。

投与方法は、CZX 2.0 g を生理食塩液 20 ml に溶解し、術前あるいは術中に急速静注し、投与後 30~180 分までの各時期に顎骨片を採取し、あわせて採血も行なった。

顎骨組織は、可及的に表面に付着した血液を除去し滅菌容器に入れ、凍結保存 (-20℃ 以下) を行ない測定に供した。また血液は、血清を分離し、顎骨と同じ条件で凍結保存後、測定に供した。

Table 1 Summary of cases of progenia

No.	Age	Sex	B. W. (kg)
1	20	♀	52.5
2	21	♂	75.0
3	28	♂	61.0
4	28	♀	39.5
5	17	♀	62.5
6	21	♂	54.5
7	21	♂	58.0
8	22	♂	53.5
9	20	♀	51.0
10	24	♂	55.0
11	20	♂	70.5
Av.	22		57.5

Table 2 Concentration of CZX in serum and mandibular bone

11 cases, 22 samples

No.	Sampling time	Serum conc.	Mandibular bone conc.	No.	Sampling time	Serum conc.	Mandibular bone conc.
1	30	121.0	3.07	12	2:00	28.0	11.4
2	(serum) 30 (tissue) 20	106.0	15.5	13	2:00	23.0	0.64
3	40	94.9	4.68	14	2:00	20.0	1.96
4	40	61.0	9.90	15	(serum) 2:02 (tissue) 2:05	37.6	2.26
5	40	95.7	17.3	16	2:15	35.1	2.76
6	1:00	50.8	5.45	17	2:30	21.4	2.33
7	1:00	30.7	5.25	18	2:45	30.0	2.05
8	1:00	39.2	7.37	19	3:00	16.9	11.0
9	1:05	45.2	4.13	20	3:00	12.0	0.57
10	1:40	50.7	4.90	21	3:00	14.8	0.76
11	1:45	32.5	7.28	22	3:00	6.44	0.96

凍結保存した顎骨組織を生理食塩液で軽く洗浄して、付着した血液等を除き濾紙上で水分を取り除いた。ハンマーで粗く粉砕後重量を測定し、骨組織 1g 当り 0.5~2.0 ml の 1/15 M リン酸塩緩衝液 (pH 7.0) を加え、ポリロン・ホモジナイザーで氷冷下にホモジネートした。10,000 rpm で 20 分間冷却遠心しその上清を bio-assay 用試料とした。

検定菌は、一般には *B. subtilis* が用いられているが、*B. subtilis* ATCC 6633 の検出限界は 1.0 $\mu\text{g/ml}$ であり、顎骨組織のごとき低濃度の CZX を含む検体においては、*E. coli* NIHJ JC-2 の検出限界が 0.1 $\mu\text{g/ml}$ と検出限界が低いので *E. coli* をも併用した。

検定培地としては、下記に示す組成を使用した。

B. subtilis ATCC 6633 用培地の組成は

タエン酸ナトリウム (特級) [林純薬工業]	10 g
ポリペプトン [大五栄養化学]	5 g
肉エキス (Difco)	3 g
寒天末 (Difco)	10 g
精製水	1,000 ml

であり、*E. coli* NIHJ JC-2 用培地の組成は

Nutrient Agar (Difco)	18.4 g
精製水	1,000 ml

である。

標準曲線は、*B. subtilis* ATCC 6633 では 640 $\mu\text{g/ml}$ から *E. coli* NIHJ JC-2 では 64 $\mu\text{g/ml}$ からバッファーを用いて、標準品を倍數希釈して 12 段階を作製した。

使用ディスクは、東洋科学産業製直径 8 mm 薄型ペーパーディスクである。

II. 結果

11 症例の左右 22 検体の CZX の血清中および顎骨内濃度を Table 2 に示した。CZX 投与後 30~60 分、60~120 分および 120~180 分間における平均血清中濃度は 74.8, 34.4 および 20.0 $\mu\text{g/ml}$ で、平均顎骨内濃度は 8.57, 5.23 および 3.43 $\mu\text{g/g}$ で、いずれもほぼ経時的に濃度の低下がみられた。

CZX の血清中濃度を縦軸に、時間を横軸に示したグラフが Fig. 1 で、 $C=120.2e^{-0.718t}$ の式で表わされれば相関を示していた。また半減期は 0.97 時間であった。一方、CZX の顎骨内濃度は Fig. 2 のように、 $C=11.8e^{-0.472t}$ の式で表わされ、血清中濃度に比較してややばらつきがみられた。また、半減期は 1.03 時間と血清中濃度よりやや延長がみられた。

また、CZX 投与後 30~60, 60~120, 120~180 および 180 分後における CZX の顎骨内濃度の対血清比をシミュレーションカーブより求めたのが Table 3 である。30~180 分の間で約 10% の対血清比が得られた。

III. 考察

化学療法剤の進歩、普及により口腔外科領域の感染症の重篤な症例は減少傾向にあるといわれている⁹⁾。起炎菌に関しても、従来好気性グラム陽性および陰性菌が主体であったものが、近年では嫌気性菌が多く検出されるようになってきている⁸⁻¹⁰⁾。

Fig. 1 Serum concentration of CZX 2.0 g single-dose i. v.

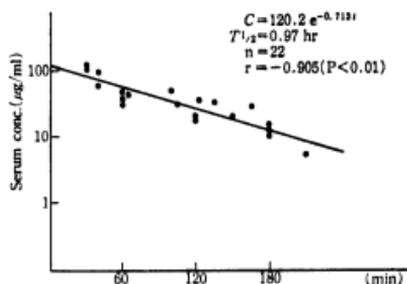


Fig. 2 Concentration of CZX in mandibular tissue

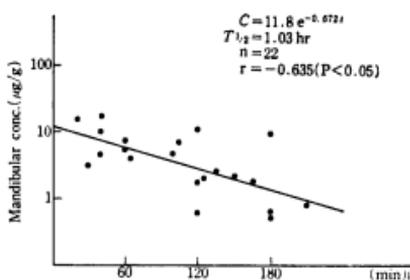
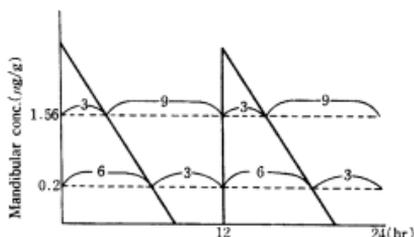


Fig. 3 Relationship between dosage of CZX 2 g × 2/day and effective concentration in mandibular tissue



したがって、口腔外科領域の感染症および術後感染予防に対しては、これらのことを充分に考慮し、好気性菌のもとより、嫌気性菌まで対象とする広範な抗菌スペクトルを有する薬剤の選択と同時に、口腔組織への移行が高濃度でかつ持続性のある抗生剤を選択することが臨床に必要である。

セフェム系抗生剤では、一般に、グラム陰性菌で特に嫌気性菌に対する抗菌力は世代の推移とともに増強するとされており、逆にグラム陽性菌に対する抗菌力はむしろ減弱する傾向を示すといわれている²⁾。今回、私たち

Table 3 Mandibular tissue-serum ratio of CZX concentrations

	30 min.	1 hr.	2 hr.	3 hr.
Serum conc. (µg/ml)	84.17	58.95	28.91	14.18
Mandibular tissue conc. (µg/g)	8.43	6.02	3.08	1.57
Tissue/Serum (%)	10.0	10.2	10.7	11.1

(from simulation curve)

Table 4 Duration of CZX concentrations in serum and mandibular tissue for MIC₅₀ of organisms

MIC ₅₀	Duration	
	Serum	Mandibular tissue
µg/ml	hr	
6.25	4.15	0.95
3.13 (<i>S. aureus</i>)	5.12	1.97
1.56 (<i>Peptococcus</i>)	6.1	3.01
0.78	7.07	4.04
0.39	8.04	5.07
0.2 (<i>E. coli</i>)	8.98	6.06
0.1 (<i>Klebsiella</i>)	9.95	7.10
0.05 (<i>H. influenzae</i>) (<i>Streptococcus</i>)	10.93	8.13

が実験に供した CZX は、グラム陽性および陰性菌に対して広範な抗菌スペクトラムをもち、penicillinase および cephalosporinase type の β-lactamase に非常に安定な cephalosporin 誘導体であり、*S. pyogenes*, *H. influenzae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. vulgaris*, *P. mirabilis* に対しては強い抗菌力を示し、*S. marcescens*, *E. cloacae*, *E. aerogenes* などの弱毒菌に対しても CEZ, CMZ および CTM より強い抗菌力を示すといわれている²⁾。しかしながら CZX の口腔領域特に顎骨内濃度および血清中濃度については、津島ら⁴⁾、橋本ら⁵⁾の報告をみるにすぎない。そこで私たちは、CZX の有用性を検討するために口腔外科領域の形成手術の一つである下顎前突症患者で、おむね一定量の顎骨組織の採取可能な下顎骨体部一部切除術施行患者に CZX を投与し、血中濃度とともに顎骨組織内濃度を測定した。

CZX の投与方法については測定者は異なるものの、橋本ら⁵⁾は1時間点滴静注と急速静注後の血清中濃度を、津島ら⁴⁾の成績を比較した結果、ほぼ同様の高い値

を示したことを報告している。また投与量については、CZX 1.0g 投与群を 2.0g 投与群の血清中濃度を比較した結果では、ほぼ相関がみられたと述べているが、顎骨内濃度については、津島ら⁶⁾ならびに橋本ら⁷⁾はともに測定検体数が少なからずつきが目立っており、一定の傾向が得られなかったと報告している。また橋本ら⁷⁾は、感染を伴った症例において高い顎骨内濃度移行を示したことより感染を伴っている場合、炎症局所への移行が良好であり、1回 1.0~2.0g の投与で充分であると報告しているが、*Serratia* や *S. aureus* による感染症では 2.0g 投与の方が望ましいと述べている。

今回、私たちは CZX 2.0g を急速静注し、下顎前突症患者の健康顎骨内濃度を測定したが、濃度は $C=11.8 e^{-0.472t}$ の式で表わされ、半減期は 1.03 時間であるという結果を得た。一方、顎骨内濃度の対血清比は、Table 3 に示すように、30~180 分の間ではほぼ 10% の対血清比が得られた。この結果をもとにして、口腔内の主要細菌に対する MIC₉₀ を維持できる持続時間について血清と顎骨組織について表わしたのが Table 4 である。*S. aureus* に対する MIC₉₀ の顎骨内持続時間は、2 時間以内とやや短かった。CEZ, CMZ および CTM よりやや抗菌力が劣るとの報告もみることが²⁾、感染症や手術後の局所への薬剤移行が良好であったという報告³⁾からみて、Table 4 に示した時間より、CZX の血清中および顎骨内濃度持続時間が延長するものと考えられる。また今回、私たちが下顎前突症患者の術後感染予防の目的で CZX 2g×2/day の 5 日間の投与を行ない、術後良好な経過がみられたことと合わせて考えると、Fig. 3 のように CZX 2.0g×2/day の投与を行なった場合、顎骨および血清中濃度は口腔内主要細菌に対する MIC を充分上回っており、口腔外科領域における各種感染症の治療に

いし術後感染予防に充分期待できるが、さらに MIC 値の小さい *Klebsiella* (0.1 μg/ml), *S. pneumoniae* (0.05 μg/ml) を想定した場合 1.0g×2/day でも充分効果が期待できると考える。

本論文の要旨は、第 34 回日本化学療法学会西日本支部総会(昭和 61 年 12 月 5 日、於名古屋)において発表された。

文 献

- 1) 佐々木次郎; IV. 専門別領域における感染症: 歯科・口腔外科領域. 日本臨床 43 (春季臨時増刊号): 938~948, 1985
- 2) 西野武志, 横田好子, 谷野輝雄; 新合成セファロsporin系抗生物質 Cefprozime (CZX) に関する細菌学的評価. Chemotherapy 28 (S-5): 58~82, 1980
- 3) 島田 徹, 他; 口腔外科領域における分離菌の薬剤感受性について. 鶴見歯学 3(2): 105~119, 1977
- 4) 酒泉和夫; 歯性化膿性疾患における嫌気性菌の研究, 第 1 報 歯性化膿性疾患より分離した嫌気性菌の動態について. 口科誌 23: 452~468, 1974
- 5) 玉井健三, 福田順子; 口腔内嫌気性菌の研究, 第 2 報 小児の頰部膿瘍から分離した *Clostridium tertium*-like organism について. 口科誌 19: 505~508, 1970
- 6) 津島哲也, 伝 春光, 南 良尚, 山本剛義, 植田和雅, 森鼻健史, 永田研一, 中尾 薫, 島田桂吉; 口腔外科領域における Cefprozime の基礎的, 臨床的検討. Jpn. J. Antibiot. XXXV-2: 399~408, 1982
- 7) 橋本賢二, 中野健介, 中村一彦, 吉増秀實, 塩田重利, 三澤常美; Cefprozime の顎骨組織移行に関する基礎的・臨床的検討. Chemotherapy 32: 819~823, 1984

PENETRATION OF CEFTIZOXIME(EPOCELIN®)
INTO MANDIBULAR TISSUES IN MAN

YOSHINOBU KUBO, TOSHIYUKI TERANO, KAZUHITO DOTANI,
KENJI KAKUDO, KOZO MUSHIMOTO and RIKIYA SHIRASU
First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Osaka
Dental University, Osaka
(Chief : RIKIYA SHIRASU)

To investigate the usefulness of ceftizoxime (Epocelin®, CZX) a cephalosporin antibiotic, on the mandibular tissues, serum and tissue concentrations of the drug were measured by bioassay in 11 patients with progeria undergoing the mandibular body ostectomy.

The following results were obtained.

1. Concentrations of CZX in serum and in the mandibular tissues after 2.0 g i.v. injection were measured. Serum concentrations were expressed with the following equation: $C=120.2 e^{-0.712t}$. Half-life was 0.97 hours. Concentrations in the mandibular tissues were $C=11.8 e^{-0.672t}$. Half-life was 1.03 hours.
2. The ratio of mandibular tissue to serum concentrations was about one-tenth 30-180 minutes after intravenous injection.
3. Concentrations of CZX in serum and the mandibular tissues exceeded its MIC_{90} against the main causative organisms. We therefore conclude that CZX is useful in the treatment of various infections in the field of oral surgery and for the prevention of postoperative infections.